FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1924

THESE

N°

POUR

Le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Camille LARRIBÈRE

Né le 3 janvier 1895, à Ferrières (Hautes-Pyrénées)

Sur une forme rare de NŒVUS ANGIO-FIBROMATEUX de la face et de l'orbite

---

Le Président : DE LAPERSONNE, Professeur.

PARIS
LIBRAIRIE UNIVERSITAIRE
HENRI D'ARTHEZ
3, Place de la Sorbonne, 3

1924

LE DOYEN..... M. ROGER

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	Nicolas.
Anatomie médico-chirurgicale	Cunéo.
Physiologie	Ch. Richet.
Physique médicale	André Broca.
Chimie organique et chimie générale	Desgrez.
Bactériologie	Bezançon.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Brumpt.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel Labbé.
Pathologie médicale	Sicard.
Pathologie chirurgicale	Lecène.
Anatomie pathologique	Letulle.
Histologie	Prenant.
Pharmacologie et matière médicale	Richaud.
Thérapeutique	Carnot.
Hygiène	Léon Bernard.
Médecine légale	Balthazard.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Ménétrier.
Pathologie expérimentale et comparée	Roger.
	Gilbert.
Clinique médicale	Chauffard.
	Achard.
	Widal.
Hygiène et clinique de la première enfance	Marfan.
Clinique des maladies des enfants	Nobécourt.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. Claude.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	Jeanselme.
Clinique des maladies du système nerveux	Guillain.
Clinique des maladies infectieuses	Teissier.
	Delbet.
Clinique chirurgicale	Hartmann.
	Lejars.
	Gosset.
Clinique ophtalmologique	De Lapersonne.
Clinique urologique	Legueu.
	Couvelaire.
Clinique d'accouchements	Brindeau.
	Jeannin.
Clinique gynécologique	J.-L. Faure.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	Auguste Broca.
Clinique thérapeutique médicale	Vaquez.
Clinique oto-rhino-laryngologique	Sebileau.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Sergent.
Clinique propédeudique	Duval.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	
Abrami.....	Pathologie médicale.
Alglave....	Pathologie chirurgicale.
Aubertin ..	Pathologie médicale.
Basset	Pathologie chirurgicale.
Baudouin ...	Pathologie médicale.
Binet	Physiologie.
Blanchetière	Chimie biologique.
Branca	Histologie.
Brulé	Pathologie médicale.
Busquet ...	Pharmacologie et matière médicale.
Cadenat ...	Pathologie chirurgicale.
Champy	Histologie.
Chiray	Pathologie médicale.
Clerc	Pathologie médicale.
Debré	Hygiène.
I. de Jong..	Anatomie pathologique.
Duvoir	Médecine légale.
Ecalle	Obstétrique.
Fiessinger.	Pathologie médicale.
Foix	Pathologie médicale.
Garnier	Pathologie expérimentale.
Harvier. ...	Pathologie médicale.
Heitz-Boyer	Urologie.
Hovelacque	Anatomie.
Joyeux	Parasitologie.

MM.	
Labbé Henri	Chimie biologique.
Lardennois	Pathologie chirurgicale.
Le Lorier .	Obstétrique.
Lemaitre ...	Oto-rhino-laryngologie.
Lemierre ..	Pathologie médicale.
Levy-Solal	Obstétrique.
Lhermitte ..	Pathologie mentale.
Lian	Pathologie médicale.
Mathieu ...	Pathologie chirurgicale.
Metzger ...	Obstétrique.
Mocquot	Pathologie chirurgicale.
Mondor	Pathologie chirurgicale.
Moure	Pathologie chirurgicale.
Mulon	Histologie.
Philibert .	Bactériologie.
Ribierre	Pathologie médicale.
Richet Fils..	Physiologie.
Rouvière ...	Anatomie.
Strohl	Physique médicale.
Tanon	Pathologie médicale.
Tiffeneau .	Pharmacologie et matière médicale.
Vaudescal .	Obstétrique.
Verne	Histologie.
Villaret ...	Pathologie médicale.
Welter	Ophtalmologie.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	
Camus	Physiologie.
Gougerot ..	Obstétrique.
Guéniot ...	Pathologie médicale.

MM.	
Retterer .	Histologie.
Roussy	Anatomie pathologique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE A TITRE PERMANENT

MM.	
Auvray ...	Clinique chirurgicale.
Chevassu ..	Clinique chirurgicale.
Laignel-Lavastine	Clinique médicale.
Lereboullet	Clinique médicale infantile.
Léri	Clinique médicale.
Lœper	Clinique médicale.
Ombrédanne	Clinique médicale infantile.
Proust ...	Clinique chirurgicale.
Rathery ...	Clinique médicale.
Schwartz ..	Clinique chirurgicale.
Terrien ...	Clinique ophtalmologique.

V. — CHARGES DE COURS

MM. Mauclaire, agrégé	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
Frey	Stomatologie.
N...	Education physique.
Ledoux-Lebard ..	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

AUX ETUDIANTS EN MEDECINE DE LA FACULTE
OUVRIERE DE LENINGRAD

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR DE LAPERSONNE
Professeur de la Clinique Ophtalmologique
de la Faculté de Paris

A MES MAITRES DES FACULTES D'ALGER
ET DE PARIS

INTRODUCTION

Notre Maître, M. le Professeur De Lapersonne, a bien voulu attirer notre attention sur un cas de nœvus angiofibromateux en traitement à la clinique ophtalmologique de l'Hôtel-Dieu.

Ce qui fait l'intérêt de cette affection ce n'est pas tant sa rareté qui à elle seule suffirait déjà à justifier notre travail, mais le fait qu'elle présente dans notre cas particulier certains caractères qui sont susceptibles d'en modifier le pronostic et par voie de conséquence, le traitement.

En même temps elle nous convie à l'examen du problème passionnant des cellules nœviques et du nœvocancer. Les recherches bibliographiques que nous avons été amené à effectuer sur ce dernier point nous ont révélé combien les travaux scientifiques lui avaient accordé de place dans ces dernières années et à combien d'interprétations originales il avait donné lieu. Nous aurions voulu étendre notre étude sur ce point mais le cadre de notre sujet ne nous y autorisait pas.

La partie importante de notre travail sera donc consacrée à la description clinique et histologique de la tumeur que présente notre malade, nous tenterons ensuite de lui trouver une place dans la classification des nœvi

puis nous envisagerons le pronostic et nous nous permettrons, ici, d'exposer le plus succinctement possible où en est le problème des cellules nœviques et du nœvocancer. Nous terminerons par l'examen des différents moyens de traitement employés jusqu'ici et nous indiquerons celui qui dans notre cas particulier est susceptible de donner les meilleurs résultats.

Avant de passer au développement du plan que nous nous sommes tracé, nous tenons à remercier notre maître M. le Professeur De Lapersonne de la bienveillante attention qu'il a bien voulu nous porter et de l'aide qu'il nous a prodigué dans l'accomplissement de ce travail qui constitue notre dernier acte de scolarité.

OBSERVATION

Le 19 novembre 1923 se présente à la consultation d'ophtalmologie de l'Hôtel-Dieu le nommé B... Aubin, âgé de 21 ans, cultivateur. Il est atteint d'une tumeur qui occupe la région orbitaire droite et qui déborde en bas sur une assez large partie de la face ; en haut la limite atteint à peu près la moitié de la hauteur de la paupière supérieure, puis elle se dirige vers l'angle interne, atteint la queue du sourcil puis la ligne médiane pour descendre ensuite sur la face latérale droite du nez et sur la joue à deux travers de doigts au-dessous du bord de la paupière inférieure où elle contourne une tuméfaction en forme de besace pour venir enfin se terminer à un centimètre de l'angle externe de l'œil. La tumeur occupe donc à peu près entièrement les deux paupières et en bas une bonne partie de la région naso-malaire.

Ainsi délimitée cette malformation présente une coloration à peu près uniformément jaunâtre, sauf à la partie interne, au niveau de la queue du sourcil où elle fait place à une teinte légèrement violacée parsemée de poils fins (nœvus pilosus).

Peu saillante, de consistance molle, elle n'est pas réductible et n'augmente pas de volume à l'occasion de l'ef-

fort ; on sent dans son épaisseur des nodosités irrégulières en paquets de ficelle ; la peau qui la recouvre est lâche et mobile.

Les bords libres des paupières constituent un bourrelet épais, papillonnateux, d'aspect framboisé ; les cils sont rudes et irrégulièrement disposés sur une surface de près de un centimètre d'épaisseur.

La conjonctive palpébrale est d'une façon générale hypertrophiée, mais plus particulièrement au niveau de la paupière inférieure vers le cul de sac où elle présente l'aspect d'un véritable chémosis. Au niveau du bulbe elle forme un bourrelet qui empiète sur le tiers inférieur de la cornée, elle est limitée en haut par une ligne blanche qui tranche avec la coloration de la pupille et de l'iris ; elle est ondulée et présente à sa partie interne une sorte de pointe qui affecte l'aspect d'un pterygon.

La caroncule et le pli semi-lunaire sont envahis.

Les deux tiers supérieurs de la cornée sont transparents.

Il n'y a pas d'adénopathie préauriculaire.

Le fond d'œil que l'on peut percevoir distinctement ne présente aucune lésion. Cependant on constate une acuité visuelle V = o,1 ; peut-être y a-t-il de l'astygmatisme qu'il est impossible de mettre en évidence en raison de l'envahissement de la partie inférieure de la cornée.

Le malade n'a jamais ressenti de douleurs, il ne se plaint que de la défiguration qui résulte de l'existence de cette tumeur.

Il faut noter toutefois, l'inflammation conjonctivale

Notre malade à son arrivée à la clinique

Après les interventions successives

avec larmoiement, et sécrétion muco-purulente dans laquelle on met en évidence des saprophites vulgaires.

Le malade ne résente pas de nœvus sur le reste du corps, ses facultés intellectuelles sont normales, il jouit d'une santé florissante.

Tels sont les caractères cliniques de l'affection dont ce malade est atteint et qui ont été notés lors du premier examen pratiqué à son entrée.

L'interrogatoire nous apprend que cette malformation est d'origine congénitale ; déjà à l'âge de 18 mois, les parents inquiets de l'existence à la paupière inférieure d'une petite tumeur, avaient conduit l'enfant à la consultation de l'Hôtel Dieu où fut pratiquée une exérèse partielle.

A l'âge de 12 ans, une photographie du malade nous montre que la tumeur est bien moins développée qu'actuellement.

A l'âge de 20 ans, il subit aux Quinze-Vingt une opération ou simplement une biopsie ; mais ce qu'il faut surtout noter c'est que la malformation a augmenté de volume dans les cinq dernières années.

Les antécédents ne nous révèlent rien de particulier, le malade a toujours eu une excellente santé. Le père est bien portant. La mère est décédée il y a 19 ans des suites de couches. Trois frères et sœurs sont morts d'affections indéterminées, aucun d'eux ne présente de nœvi.

Quelques jours après son entrée, le 29 novembre, une première intervention est pratiquée par M. le Professeur De Lapersonne ; elle consiste en une très large ablation en corne de melon de la paupière inférieure, à courte dis-

tance du bord libre. Au bistouri, la peau paraît épaisse et au dessous le tissu cellulaire est apparu très lâche. Il y eut peu d'écoulement sanguin, la suture fut faite par première intention.

Le 25 janvier 1924, nouvelle intervention: la paupière inférieure est dédoublée sur presque toute sa hauteur, la partie postérieure est reséquée, la partie antérieure est conservée avec une rangée de cils, la conjonctive est ensuite disséquée en descendant vers le cul-de-sac inférieur et son bord de section est ramené vers le bord libre de la paupière de façon à lui faire prendre la place de la partie réséquée ; les mêmes temps sont effectués à la paupière supérieure, puis les deux bords palpébraux sont suturés l'un à l'autre. C'est en somme une tarsoraphie avec large résection qui a été pratiquée à un double effet : protection du globe, et réduction partielle de la tumeur.

Enfin le 8 avril, troisième intervention : résection d'un lambeau en arc de cercle, contournant l'angle interne de l'œil — suture par première intention. Dans quelques mois l'ouverture palpébrale sera rétablie.

L'examen histologique

L'examen histologique des fragments réséqués pratiqué par M. le Professeur Letulle a donné les résultats suivants :

« L'étude histologique de ce nœvus le montre formé par une gangue conjonctive très densifiée, riche en fibres collagènes onduleuses anciennes, et très modérément vas-

culaires. Dans les interstices de ces fibres, existent de très nombreux éléments cellulaires semés en désordre, pourvus d'un noyau en général arrondi, vivement coloré, et entouré d'un protoplasme clair, abondant : on peut conclure que l'on a affaire à une muqueuse nœvique, non pigmentaire, dont le chorion est très largement tatoué par des cellules indéterminées (éléments hétérotopiques). Ce nœvus est devenu plus ou moins lentement fibromateux ; et la transformation fibromateuse en question s'étend profondément puisqu'elle atteint et dépasse même en certains endroits les follicules pileux et les glandes sudoripares.

Le fragment isolé joint à la pièce semble correspondre à des tissus situés encore plus profondément ; il est remarquable par sa densité due à une production exagérée du tissu fibreux au milieu de mailles cellulo-adipeuses. Les vaisseaux sanguins y sont nombreux, et souvent notablement épaissis ; nombre d'entre eux, il s'agit vraisemblablement d'artérioles, sont formés par une quantité considérable d'éléments allongés, imbriqués les uns autour des autres d'une façon concentrique jusqu'à faire disparaître entièrement la lumière vasculaire ; cette disposition rappelle d'une manière saisissante l'hyperplasie endothéliale décrite par les auteurs, dans les vaisseaux de la pie-mère, au début de l'endothéliome (sarcome angiolitique). Ici cependant il n'y a pas formation de calcosphérites et l'on n'a guère à songer qu'à une malformation vasculaire.

En Résumé. Nœvus non pigmenté, envahi par une transformation scléreuse. Malformation vasculaire. »

Tels sont les faits, cliniques et anatomo-pathologiques. Le diagnostic ne fait aucun doute ; les signes cliniques donnent déjà au diagnostic une orientation définie ; l'origine congénitale, qui est un des caractères les plus constants des nœvi (on a prétendu que dans les cas de nœvus acquis l'affection existait déjà en puissance) ; la marche lente de la maladie presque toujours constatée, la conservation de la santé générale enfin et surtout l'existence d'un nœvus pilosus situé vers l'angle interne de la paupière supérieure ; certains auteurs ont prétendu que les nœvi étaient nombreux chez les gens porteurs d'angiomes. Toujours est-il que cliniquement nous pouvons porter le diagnostic d'angiome. Sans doute la consistence molle, l'absence d'irréductibilité à la pression et de turgescence sous l'effort peuvent nous faire penser au lipome, mais comme nous le verrons on a contesté l'existence du lipome pur que l'on a attribué à une transformation de l'angiome ; l'absence des deux derniers symptômes plus haut signalés (absence d'irréductibilité, turgescence) peuvent même nous orienter vers l'angio fibrome

Nous ne croyons pas qu'il soit utile de nous attarder au diagnostic clinique ; on élimine facilement les kystes, dermoïdes ou hydatiques ainsi que les tumeurs malignes, qui sont acquises, ont une marche plus rapide et influent beaucoup plus sur l'état général. Cependant il ne nous est pas permis d'être trop absolus sur ce point. L'intérêt clinique que présente cette observation consiste précisément dans l'évolution rapide de la tumeur au cours de ces dernières années, évolution rapide déjà signalée par Van

Duysse dans une de ses observations et qui est souvent l'indice d'une transformation maligne du nœvus.

C'est surtout l'examen histologique qui doit être susceptible de nous donner des précisions.

L'examen d'une préparation de notre tumeur nous montre en effet deux régions bien distinctes, immédiatement au dessous de l'épiderme on aperçoit une grosse masse de tissu fibreux qui s'étend profondément jusqu'à dépasser en certains points les follicules pileux et les glandes sudoripares ; donc aspect fibromateux très net ; mais caractère essentiel, présence au milieu de ce tissu collagène hyperplasié de cellules « pourvues d'un noyau en général arrondi, vivement coloré, et entouré d'un protoplasma clair, abondant », c'est-à-dire de cellules à caractères épithéliaux, de cellules nœviques, sur lesquelles nous reviendrons. Au dessous de cette zône fibromateuse une région qui sans doute présente encore du tissu fibreux en assez grande abondance mais qui est surtout caractérisée par l'existence de nombreux vaisseaux à parois épaissies.

Nous pouvons alors dire que nous avons affaire à un nœvus angio-fibromateux dont l'évolution a été particulièrement rapide dans ces dernières années et qui présente dans son chorion des cellules nœviques qui doivent aussi éveiller nos doutes sur l'évolution de la malformation.

Dans quelle catégorie classerons-nous donc ce nœvus.

Classification des Nœvi

M. Darier les caractérise en les considérant comme « des difformités circonscrites de la peau, d'origine embryonnaire ou évolutive survenant à un âge quelconque et évoluant avec une grande lenteur ». C'est dans les limites très étendues de cette définition qu'entrent un nombre considérable de difformités qu'on a groupées surtout d'après leur morphologie.

On peut en distinguer quatre formes : 1° les nœvi pigmentaires ; 2° les nœvi tubéreux non vasculaires ; 3° les nœvi adénomateux auxquels on peut rattacher un certain nombre de kystes ; 4° les nœvi vasculaires.

1° *Les nœvi pigmentaires* constitués par des taches d'une coloration généralement brune pouvant prendre une teinte plus foncée chez la femme à l'occasion de la puberté, des menstrues ou de la grossesse ; de plus à leur niveau la peau ne présente aucun épaississement. C'est dans ce groupe qu'il faut ranger : *les taches épathiques*, — les *éphélides*, vulgairement taches de rousseur que tous les auteurs ne rangent pas parmi les nœvi, — *le lentigo* ou grain de beauté souvent légèrement saillant ; rarement il se présente sous forme d'éruption constituant alors *la lentiginose profuse*, — *le lentigo malin* que l'on rencontre surtout chez le vieillard, il est constitué par un nœvus pigmenté banal qui prend brusquement une allure maligne sous la forme de nœvo-carcinome ; enfin on peut ranger dans cette catégorie la *mélanose cutanée progressive*, très rare, rencontrée surtout chez la femme et qui

conduit en quelques années à la mort par mélanose viscérale.

2° *Les nœvi tubereux non vasculaires*, qui sont de véritables tumeurs. Il faut y noter en premier lieu les *nœvi verruquux mous* ou verrues qui siègent surtout à la face, au cou, au thorax, constitués par de petites élevures de coloration jaunâtre de consistance molle, souvent pédiculées mais l'intérêt qu'on leur accorde provient de leur évolution relativement fréquente vers la malignité, la présence de cellules nœviques que l'on constate dans le derme sous-jacent à ces tumeurs doit faire craindre cette évolution ; — *le nœvus molluscum* plus flasque que le précédent, qui peut être étalé ; il ne se transforme jamais en cancer mais on lui donne quelquefois le nom de *névrome plexiforme* lorsqu'on sent dans sa profondeur des cordons noueux, en paquets de ficelle, généralement constitués par des nerfs et que l'on pourrait prendre pour une forme fruste de la maladie de Recklinghausen : — *les nœvi verruqueux durs* — ou hyperkeratosiques, à siège variable, uniques ou multiples, peuvent être *linéaires* comme s'ils suivaient le trajet des nerfs ou des vaisseaux, ou constituer les *verrues planes séniles* qui surviennent tardivement (vers l'âge de 40 ans), elles occupent le plus souvent le tronc et l'on a une tendance à les confondre avec la *Keratose sénile*, elles n'ont pas la même tendance à la transformation épitheliomateuse, tendance qui fait considérer la Keratose sénile comme un des types les plus nets des affections précancéreuses ; — *les nœvi pilosi* avec développement exagéré des poils, auxquels on peut rattacher les hypertrychoses ; enfin on fait entrer

dans ce groupe la *maladie de Recklinghausen* ou neurofibromatose qui constitue une véritable maladie nœvique, caractérisée par des pigmentations, des tumeurs cutanées variables dans leur topographie, leur forme et leur nature, par des tumeurs des nerfs et enfin par des troubles psychiques.

3° *Nœvi adénomateux* parmi lesquels les *adénomes sébacés symétriques de la face ;* — le *molluscum contagiosum* dyskératose voisine de la maladie nœvique précancéreuse de Bowen. On peut rattacher à ce groupe certains kystes en particulier les kystes *dermoïdes*, les kystes *sébaco-épidermiques* ou loupes, les kystes *épidermiques traumatiques*, le *milium primitif* et les kystes séreux *hydro-cystomes.*

4° *Nœvi vasculaires* ou angiomes que l'on subdivise en deux groupes, les nœvi vasculaires sanguins ou hémangiomes et les nœvi vasculaires lymphatiques ou lymphangiomes. Notons dans le premier groupe les *angiomes plans* ou taches de vin siégeant plus particulièrement à la face, dont la coloration peut varier d'un instant à l'autre et passer du rosé au rouge ou au violet, — les *angiomes tubéreux*, primitifs ou secondaires aux nœvi précédents, peu étendus et limités peuvent atteindre de grandes dimensions et déformer considérablement surtout lorsqu'ils siègent à la face ; — les *angiomes multiples progressifs* de nature caverneuse ; — les angiones *stellaires :* point rubis et angio-keratomes de Mibelli.

Dans le second groupe, les lymphangiomes, que l'on a souvent confondus avec les varices lymphatiques, on note le lymphangiome circonscrit, élevure congénitale,

rosée, plus ou moins ferme, surmontée de varices lymphatiques, siégeant de préférence au cou et à la racine des membres ; — *le lymphangiome diffus* qui se confond avec l'éléphantiasis congénital (Van Duysse).

La plupart de ces nœvi peuvent atteindre les paupières et ils présentent là les mêmes caractères symptomatologiques et histologiques que dans les autres parties du corps. Cependant certains peuvent se propager vers la cavité orbitaire et modifier ainsi leurs caractères cliniques, d'autres naîtront directement dans l'entonnoir orbitaire et pourront même acquérir de ce fait certains caractères histologiques.

Angiomes de l'orbite

A l'occasion d'une observation sur un angio-fibrome de l'orbite publiée en 1908 dans les archives d'ophtalmologie, M. le Professeur De Lapersonne faisait remarquer « que les tumeurs érectiles se présentent ordinairement sous deux aspects : 1° angiome commun des paupières et de l'orbite caractérisé par un nœvus vasculaire superficiel, reconnu dès la naissance et par une tumeur plus ou moins circonscrite qui après avoir envahi la paupière et la conjonctive s'enfonce secondairement dans l'orbite, déviant le globe, l'aplatissant semblant même le faire disparaître; 2° l'angiome caverneux de l'orbite développé primitivement dans l'entonnoir musculaire et donnant toujours lieu à l'exophtalmie ». Leurs caractères proviennent sur-

tout de leur présence dans la cavité orbitaire et des modifications qu'ils apportent de ce fait dans les fonctions de l'œil.

Un des signes essentiels des angiomes de l'orbite est en effet l'exophtalmie que l'on trouve presque constamment au premier plan, tantôt axile, tantôt, ce qui est le plus fréquent, associée à une déviation du globe oculaire ; à défaut d'exophtalmie on peut trouver des déformations osseuses de la cavité en même temps on a signalé la diplopie, le rétrécissement concentrique du champ visuel par atrophie du nerf optique. De plus les angiomes caverneux sont le plus souvent encapsulés, ce qui a une grosse importance au point de vue du traitement ; à cette tunique se rattache une charpente fibreuse qui limite les alvéoles sanguins.

Quant à l'angiome des paupières qui nous intéresse plus particulièrement il peut, à la suite de la gêne qu'il apporte par son poids aux mouvements de l'œil provoquer de la diplopie. Bien entendu c'est sa propagation à l'orbite qui sera à surveiller ; déjà chez notre malade la conjonctive est en partie envahie.

EVOLUTION ET PRONOSTIC

L'évolution et le pronostic de cette affection sont des plus variables.

Dans les cas les plus heureux on note une certaine tendance à la régression spontanée, c'est pourquoi il est conseillé de s'abstenir de toute intervention chez les tout jeunes enfants.

Dans nombres de cas l'état stationnaire indéfini est la règle.

Certains auteurs ont considéré comme un mode de guérison spontanée la transformation fibreuse ou lipomateuse de l'angiome qui prend alors le nom d'angiofibrome ou d'angiolipome. Il est évident que le développement continu du tissu fibreux autour de l'élément vasculaire hyperplasié peut arriver à étouffer complètement la tumeur vasculaire et faire place à une tumeur fibreuse ou fibrome. C'est ce qui a fait dire au Professeur De Lapersonne que bien des tumeurs qui ont été considérées comme des fibromes n'étaient en réalité que des angiomes ayant subi la transformation fibromateuse. Cela ne veut pas dire évidemment que le fibrome pur de l'orbite n'existe pas ; notre maître en citait un cas en 1904 développé à la suite d'un traumatisme.

En ce qui concerne l'angiolipome et le lipome pur, M. Lagrange est plus catégorique, il met en doute l'existence du lipome pur qui serait toujours du à une transformation lipomateuse d'une tumeur érectile.

L'examen histologique de l'affection de notre malade montre avec évidence cette transformation fibreuse ; dans la zône supérieure de la coupe de la tumeur, dans cette partie du derme qui fait immédiatement suite à la basale de l'épiderme là où le tissu fibreux est en grande abondance la vascularisation est presque nulle alors que plus profondément le tissu fibreux relativement peu abondant autorise la présence d'un nombreux réseau vasculaire. Loin de nous la pensée de conclure de ce fait que notre tumeur est en voie de guérison parce qu'il y a étouffement du réseau vasculaire par le tissu fibreux. Une guérison par ce processus est certaine, on l'observe ailleurs, lorsque la formation du tissu conjonctif est d'origine réactionnelle ; mais la formation de ce tissu peut être due à un processus néoplasique ou plus précisément métaplasique ; nous avons en effet au milieu du tissu fibromateux de notre malade des cellules allotopiques, des cellules nœviques, qui peuvent se transformer en cellules conjonctives et se résoudre en fibres collagènes et donner lieu à un sarcome.

Ces transformations fibreuses ou lipomateuses peuvent d'ailleurs se produire simultanément dans un même angiome et donner lieu dans ce cas à un angio-fibro-lipome.

Il faut signaler également comme possible, elle a été

signalée par Valude, la transformation kystique à laquelle est liée un pronostic bénin.

On a également signalé la destruction spontanée d'un nœvus par ulcération nécrosante chez un enfant nouveau-né ; et aussi l'hypertrophie des différents éléments de la peau à l'occasion de la puberté ou d'une poussée infectieuse.

Enfin l'accroissement vasculaire peut prendre une nouvelle tournure, autour des capillaires néoformés les artères et les veines présentent des altérations de leurs parois et constituent une tumeur cirsoïde pulsatile (l'anévrysme cirsoïde).

Nous rappelons ici pour mémoire la possibilité de propagation de l'angiome ou de l'angiofibrome des paupières vers la cavité orbitaire, dans ce cas nous avons affaire à un véritable angiome orbitaire ; nous en avons plus haut défini les caractères.

Mais le pronostic le plus grave que pose le nœvus c'est sa transformation possible en nœvo cancer. Elle est relativement fréquente dans un certain nombre de nœvi tels le lentigo, le nœvus verruqueux mou, la kératose sénile, les maladies de Paget et de Bowen ; ces trois dernières affections ont été, plus particulièrement en raison de cette évolution fréquente désignées sous le nom de maladies nœviques précancéreuses. Mais cette transformation maligne peut se produire dans tout nœvus qui contient des cellules nœviques dans son derme. Il est des signes cliniques qui doivent nous donner l'éveil et nous faire soupçonner cette évolution.

C'est d'abord un *accroissement rapide de la tumeur*,

bien que l'on ait signalé le cas d'un nœvus qui se mit à regresser après avoir pris un développement brusque et rapide. Notre malade présente cette particularité : à l'âge de douze ans, en effet, la tumeur, telle que nous la montre une photographie de cette époque était bien moins développée que lors de son arrivée à la clinique. C'est de plus l'apparition d'un liseré à la base et au pourtour de la tumeur ainsi qu'une sensation particulière de picotement ressentie par le malade. Le doute n'est plus permis lorsque l'ulcération fait son apparition suivie de près par l'engorgement ganglionnaire et les métastases viscérales.

Certes ces signes cliniques ont une grande importance, mais ceux du début ont une valeur bien relative. Quant à ceux qui imposent le diagnostic de l'évolution maligne ils sont bien tardifs, car ce n'est pas au moment de l'envahissement ganglionnaire et des métastases qu'on pourra instaurer un traitement efficace. Peut-être la biopsie suivie d'un examen histologique sera-t-elle susceptible de nous faire saisir l'instant où se produit ce changement dans l'évolution de l'affection, c'est ce qui importe au point de vue pratique. Malheureusement, si l'examen histologique nous fournit des renseignements précieux il ne peut pas nous dire à quel moment finit le nœvus et à quel moment commence le nœvocancer. Comme l'indique M. Darier « en anatomie-pathologique, il est fort délicat de différencier le nœvus progressif du nœvocarcinome, de simples nuances les distinguent ». Et comment en serait-il autrement : le nœvus en effet, est déjà un tissu pathologique, un néoplasme, bénin il est vrai, qui a à son origine la production anarchique d'un élément cellulaire.

CELLULES NOEVIQUES ET NOEVO-CANCER

En effet que le nœvus soit constitué par une simple tâche ou qu'il soit tubéreux, il dérive d'une même source, tous deux sont dus à la prolifération de certaines cellules, bien définies, de la couche basale de l'épiderme mais tandis que chez les uns les cellules nouvellement produites restent incluses dans le corps muqueux de Malpighi chez les autres elles émigrent vers la profondeur du derme, constituant les cellules nœviques.

Bien des discussions ont eu lieu avant que soit universellement admise cette origine des cellules nœviques. Leur origine épithéliale a été posée pour la première fois par Unna en 1893, il montrait que dans les nœvi des nouveaux nés on trouve des régions où la continuité entre les cellules épidermiques et les cellules nœviques est manifeste. M. Darier soutint plus tard cette opinion contre Ribbert qui défendait l'origine mésodermique des cellules nœviques, il apporta quelques faits nouveaux. En plus des connexions, déjà signalées par Unna, existant entre l'épiderme et les cellules nœviques. M. Darier montra avec des pièces histologiques à l'appui quelles étaient les premières manifestations cytologiques de la migration de certaines cellules épidermiques vers le

derme. Ce premier stade consiste en une ségrégation de certaines cellules de la basale du corps muqueux de Malpighi : ces cellules rompent les ponts d'anastomose qui les unissent aux cellules voisines soit en s'hypertrophiant soit en se ratatinant dans une cavité claire, mais elles conservent toujours les mêmes caractères à leur noyau. M. Darier signalait enfin le caractère épithélial des cellules nœviques, caractère défini par leur forme généralement ronde, l'abondance de leur protoplasma, la présence d'un gros noyau vésiculeux et de nucléoles vivement colorés.

Plus récemment encore M. Masson de Strasbourg et M. Bruno Bloch de Zurich ont précisé nos notions sur ce point. Ils ont montré que les cellules de la basale qui sont sujettes à cette désagrégation suivie de migration étaient surtout les cellules de Langerhans, cellules spécialisées dans la production du pigment cutané ou mélanine. Ces cellules ont la propriété de transformer en mélanine le chromogène qui leur vient des vaisseaux situés dans la profondeur du derme. Le chromogène est transformé en pigment par oxydation à l'aide d'une oxydase propre aux cellules de Langerhans et que l'on met en évidence grâce à une réaction spécifique : la dopa réaction. Ces cellules productrices du pigment ou mélanoblastes transmettent la mélanine qu'elles fabriquent aux cellules superficielles du derme qui deviennent des mélanophores. Ce rôle d'intermédiaire que jouent les cellules de Langerhans entre le chromogène et le pigment leur a fait donner par Masson le nom de cellules emboceptrices. On conçoit aisément les discussions qu'a soulevé cette inter-

prétation de l'origine du pigment. Nous reproduisons seulement l'objection de Meirowsky. D'après cet auteur les cellules du corps muqueux de Malpighi sont également capables de produire du pigment, plusieurs contiennent de l'oxydase car elles sont dopa positives. Mais si ces cellules contiennent de l'oxydase c'est qu'elles sont nées de la basale, c'est chez elles « un souvenir de jeunesse » qu'elles perdent tous les jours, au bénéfice d'une nouvelle fonction : la kératinisation, à mesure qu'elles se rapprochent de la couche cornée. De plus ces cellules, malgré leur oxydase peuvent ne pas produire de pigment si les mélanoblastes de la basale ont transformé tout le chromogène venu du derme, ce n'est que si ces dernières ont été impuissantes à utiliser toute cette matière première qu'il sera possible aux cellules malpighiennes d'utiliser le surplus. On voit donc que la production du pigment est conditionnée par la présence en une même cellule de chromogène et d'oxydase. C'est pourquoi on explique le vitiligo par la disparition de l'oxydase dans les mélanoblastes.

Mais lorsque les mélanoblastes à la suite d'une prolifération anormale émigrent vers le derme elles continuent à être dopa-positives et à produire du pigment à l'aide du chromogène qu'elles trouvent sur place. Le fait que les cellules dermiques contiennent de l'oxydase qu'on ne trouve que dans les cellules épidermiques est une nouvelle preuve ajoutée aux autres de leur origine épithéliale. Mais l'histogénèse du pigment n'a pas été introduite dans le problème pour apporter une nouvelle preuve de l'origine épithéliale des cellules nœviques. On pourrait dire *a priori* avant l'étude du nœvo-cancer ce que disait

M. Masson : « Pour bien connaître le nœvo-cancer il importe de bien préciser la structure et l'origine des nœvi qui leur servent de berceau et ceux-ci ne sauraient être interprétés sans connaissances histophysiologiques de la pigmentation de la peau. » Cette interprétation de l'origine pigmentaire nous éclaire également sur le problème de la destinée des cellules nœviques et par voie de conséquence sur celui de l'origine du nœvo-sarcome. On a prétendu en effet que le nœvo-sarcome était d'origine mésenchymateuse et M. Darier écrivait encore en 1913 que les cellules nœviques étaient les victimes de la production sarcomateuse et non les matrices. On soutient aujourd'hui que le nœvo-sarcome est d'origine épithéliale, c'est pourquoi on préfère réunir le nœvo épithéliome et le nœvo-sarcome sous la dénomination uniciste de nœvo-cancers.

On admet en effet généralement aujourd'hui que les cellules nœviques sont capables de se métaplasier, de devenir des cellules mysenchymateuses et de produire ainsi des sarcomes. M. Masson a montré que certaines cellules sarcomateuses sont encore dopa-positives, ce qui montre leur origine épidermique. Ainsi il y a entre le sarcome et la cellule épidermique normale toute une série de stades évolutifs auxquels correspondent autant de genres de tumeurs évoluant progressivement l'une dans l'autre et que l'on peut schématiquement classer en allant de la superficie vers la profondeur en épithéliomes dimorphes, ou monomorphes, achromatiques ou langerhansiens, puis sarcomes. Il est évident qu'on peut trouver ces différents stades dans une même tumeur.

Mais dans quelles conditions se fait cette évolution ? Ici M. Masson donne une explication vraiment originale à l'appui de laquelle il cite un grand nombre de faits.

La transformation morphologique des cellules nœviques serait conditionnée par une transformation des fonctions cellulaires. C'est ainsi que la métaplasie nœvique est fonction de l'abandon par la cellule basale de sa propriété kératogène, de même la transformation sarcomateuse de la cellule nœvique est en rapport avec la disparition progressive de la mélanogenèse, fonction qui est remplacée par une nouvelle spécialisation de la cellule dans la production de la substance interstitielle. L'analogie de ce processus avec celui que l'on remarque dans le changement de la forme et des fonctions des cellules du pancréas, suivant qu'elles font partie des îlots de Langerhans ou des acini a fait dire à M. Masson que la métaplasie cellulaire était caractérisée par une *inversion de la polarité cellulaire*. « L'étude, dit M. Masson, des stades au cours desquels les cellules de souche épithéliale se détachent du complexus dont elles font partie présente des variantes dans chaque cas particulier mais se ramène à un processus assez univoque et même assez simple lorsqu'on laisse de côté son interprétation.

Normalement, *les cellules présentent une polarité histophysiologique*, définie par la position et les rapports réciproques de la basale, du noyau et du centrosome. La ligne qui unit ces points définit l'axe cellulaire dont le pôle *fonctionnel est toujours le plus voisin du centrosome* ». M. Masson a constaté cette inversion de la polarité dans un grand nombre de tumeurs, en particulier

dans les tumeurs mixtes des glandes salivaires, dans l'hyperplasie endocrine nodulaire du foie, dans le cancer-thyroïdien, etc.

D'ailleurs, quelles que soient les conditions de cette métaplasie elle constitue un processus qui ne nous est pas tout à fait inconnu, puisque nous le rencontrons constamment au cours de l'évolution embryonnaire ; nous y remarquons qu'on ne peut pas établir une démarcation entre le tissu épithélial et le tissu conjonctif puisque certains éléments musculaires tels que l'iris sont d'origine épithéliale, de même en ce qui concerne les cellules myoïdes du thymus, l'amygdale est d'origine épithéliale de même les follicules clos ; on observe également une métaplasie analogue dans l'évolution de la notochorde.

Telle est la place importante des cellules nœviques dans la formation du nœvo cancer ; sous quelle impulsion se produit cette dégénérescence maligne ? C'est poser là tout le problème du cancer. Il est possible dit M. Bruno Bloch que le pigment joue un rôle dans cette dégénérescence. Mais ce rôle est loin d'être démontré · M. Masson émet l'hypothèse que cette transformation s'effectuerait sous l'action de certains ferments.

Quoi qu'il en soit, il faut, en présence d'une tumeur présentant à l'examen histologique des cellules nœviques se tenir sur ses gardes et dès l'apparition des premiers signes cliniques mettre à exécution le traitement approprié.

TRAITEMENT

Un nombre considérable de traitements ont été tour à tour conseillés puis abandonnés pour lutter aussi bien contre l'effet inesthétique que contre les dangers d'évolution des nœvi. Nous les passerons rapidement en revue pour insister plus particulièrement sur ceux qui semblent donner des résultats vraiments sérieux.

L'application de certains de ces procédés ont eu des conséquences qui n'ont pas toujours répondu au but qu'on se proposait d'atteindre. L'excitation, l'inflammation de ces malformations peut en effet les faire évoluer vers la malignité. De plus les cicatrices qui en résultent quelquefois peuvent être un obstacle à l'application ultérieure des traitements plus efficaces : la radiumthérapie par exemple.

A l'exemple de Broca nous rangerons, pour plus de clarté, ces différentes méthodes dans trois groupes : 1° Méthodes atrophiantes ; 2° Méhodes pertubatrices ; 3° Méthodes destructives.

1° *Méthodes atrophiantes.*

Elles agissent par compression des vaisseaux. C'est

un traitement de longue haleine applicable à des cas très limités. La compression peut se faire avec les doigts, par l'application de collodion ou par ligature des gros vaisseaux afférents.

2° *Méthodes perturbatrices.*

Elles ont pour but de coaguler le sang ; à cet effet on a injecté les liquides les plus divers : acide nitrique étendu, perchlorure de fer, alcool, eau oxygénée, liqueur de Piarra. Lannelongue rapporte à l'Académie de Médecine en 1892 deux guérisons sur trois cas traités par injections irritantes de chlorure de zinc au 1/10. Mais ces procédés présentent de grands dangers : on a signalé des embolies, plus fréquemment des complications infectieuses, suppurations, escharres.

L'électrolyse a longtemps conservé la faveur des thérapeutes, elle est encore employée aujourd'hui dans bien des cas. On a longtemps discuté pour savoir si l'on devait appliquer un seul pôle ou si l'application bipolaire était préférable. La technique a été définitivement réglée par M. Brocq. On fait généralement de la monopuncture positive. Cette méthode peut donner de bons résultats dans quelques cas d'angiomes tubéreux.

La Radiothérapie donne des résultats insignifiants dans le traitement des nœvi. Sans doute arrive-t-on, à l'aide de faibles irradiations, à obtenir la régression d'une verrue plane, mais une verrue cornée ne pourra disparaître que sous l'action de fortes irradiations, toujours

dangereuses pour les tissus voisins. Quant aux angiomes « leur traitement par les rayons X, dit M. Béclère, qu'il s'agisse de l'angiome plan ou de l'angiome tubéreux, ne donne que des déboires ». On a pu obtenir des résultats en réalisant une radiodermite ulcéreuse, mais l'application d'une pareille méthode peut avoir des conséquences fâcheuses.

3° *Méthodes destructives.*

Le fer rouge, le thermocautère et le galvanocautère, les sétons, la neige carbonique, l'écrasement linéaire de Chassaignac, la scarification, la vaccination, l'air chaud, enfin les caustiques (pâtes, solutions), autant de procédés auxquels il semble qu'on ait complètement renoncé et qui n'ont plus qu'un intérêt historique.

Radiumthérapie. — C'est aujourd'hui le traitement qui jouit d'une grande faveur et à juste raison car on ne compte plus les cures vraiment merveilleuses qu'il a à son actif. C'est surtout aux travaux de MM. Wickham et Degrais que l'on doit ces succès.

Certes, le radium n'exerce pas une action radicale sur tous les nœvi. Il en est sur lesquels il n'agit que faiblement.

Les nœvi pigmentaires en général ne sont pas un terrain d'élection pour le radium. Cependant on note son action bienfaisante sur les tumeurs saillantes pigmentaires surtout si elles s'accompagnent d'un développement

pilaire plus ou moins accentué. M. Degrais a ainsi fixé les indications du radium sur les nœvi pigmentaires : « Le Radium convient spécialement aux formes pileuses, aux formes très colorées, épaisses, à surface chagrinée et aux tumeurs pigmentaires. Les nœvi plans peu colorés, apilaires, les nœvi de grande étendue ou formés d'éléments disséminés, les nœvi de très petite étendue ne bénéficient pas de l'action du radium ».

Par contre son effet est vraiment remarquable sur les tumeurs angiomateuses érectiles, monstrueuses, ainsi que sur les tumeurs sous-cutanées et sous-muqueuses. Les observations ne manquent pas de tumeurs monstrueuses complètement nivelées à la suite du traitement par le radium. « C'est dans ce groupe d'angiomes, dit M. Degrais, que l'action du radium marque au maximum son utilité et sa supériorité, car nulle part dans la littérature il n'a encore été fait mention de guérisons semblables à l'actif de quelqu'autre méthode. »

Après nivellement la surface irradiée présente un aspect particulier aussi différent du tégument normal que du tissu cicatritiel. L'épiderme est aminci, décoloré, on note également sa dépapillation et la disparition des phanères et accessoires. L'aspect d'une cicatrice post-inflammatoire est bien différent : vascularisation abondante, îlots de cellules embryonnaires, nœuds massifs de sclérose, caractères que l'on ne retrouve pas sur les téguments qui ont subi l'action du radium. Il faut également indiquer que les applications de radium ne produisent pas de douleur et qu'elles ne présentent aucun danger pour les tissus environnants, souvent même elles influent favora-

blement sur l'état général. Sa supériorié thérapeutique provient de l'émission de rayons spéciaux et d'émanations d'une grande force pénétrante. Enfin une instrumentation peu encombrante, très facilement maniable, ajoute à ses autres qualités. Mais l'application de ce traitement nécessite une grande expérience personnelle. Dans son traité de 1913 M. Degrais nous indique les précautions à observer, les restrictions et contre-indications. C'est ainsi que dans les nœvi vasculaires plans, on évitera de produire une réaction inflammatoire qui aurait pour conséquence la formation d'une cicatrice disgracieuse, par contre on pourra agir sans crainte sur les angiomes légèrement surélevés et de consistance pâteuse. Sur l'angiofibrome le radium n'exerce guère son action bienfaisante, l'abondance du tissu fibreux est un obstacle à l'action de l'émanation surtout active contre le tissu vasculaire.

Traitement chirurgical

C'est celui qui a été appliqué dans le cas que nous rapportons d'abord parce que tout autre traitement aurait donné peu de résultats et en second lieu parce que certains caractères ont fait craindre l'évolution maligne. Nous avons indiqué au cours de l'observation de quelle façon il avait été pratiqué. On a également ici donné des règles et des indications qui ont bien varié.

Ambroise de Parée l'avait déjà conseillé, mais on

abandonna rapidement le bistouri en raison des inflammations qui s'ensuivaient et qui étaient dues surtout au défaut d'asepsie, mais avec les progrès de la technique chirurgicale on revint bien vite à l'exérèse. Ce fut d'abord avec des restrictions. On préconisa à côté de l'angectomie totale, l'angectomie partielle. Angectomie totale pour les petites tumeurs (3 à 4 cm. de diamètre) ou pour des grandes tumeurs à peau non adhérente, pouvant être disséquée, dans les cas contraires angectomie partielle suivie de cautérisation puis d'électrolyse. La difficulté en effet consiste à recouvrir la perte de substance. On préconisa alors dans ce but un certain nombre de méthodes d'autoplastie.

La *Méthode française* consiste à recouvrir la perte de substance par glissement de la peau environnante disséquée. Nélaton et Ombredanne dans leur traité de thérapeutique chirurgicale réservaient cette méthode à la restauration de pertes de substances minimes situées au dessous de la paupière inférieure. La méthode employée par M. le Professeur De Lapersonne dans notre cas se rapproche de celle-ci à ceci près que la largeur de la perte de substance ne rendait pas nécessaire la dissection des téguments voisins. On a également préconisé la méthode des *greffes de Thiersh* qui consiste à transporter sur la plaie des lambeaux épidermiques pris sur d'autres parties du corps et s'imbriquant les uns dans les autres. Il faut dans l'application de ce procédé réaliser une hémostase parfaite, le danger réside en effet dans la constitution de caillots qui gêneront l'établissement d'une nouvelle circulation dermo épidermique avec production d'escharres et de

sphacèles. Aussi certains auteurs préfèrent-ils attendre le bourgeonnement de la plaie, ce qui permet une hémostase plus facile. Pour remédier à ce gros inconvénient on a préconisé la *Méthode indienne* qui consiste dans le recouvrement de la perte de substance par un lambeau pédiculé pris dans le voisinage, le pédicule est sectionné au bout de 8 à 10 jours alors que la vie du nouvel épiderme est assurée, ces lambeaux pourront être pris à la joue pour la paupière inférieure, au front pour la paupière supérieure. Mais ce procédé a un inconvénient, il crée une nouvelle perte de substance, si on opère à la face l'esthétique en souffrira, aussi a-t-on recours à un autre procédé : *la méthode italienne*.

On taille à la partie supérieure du bras un lambeau pédiculé qui sera suturé sur la plaie, le bras sera maintenu à proximité de la face pendant 8 à 10 jours à l'aide d'un appareil. Mais il n'est pas toujours possible de faire supporter au malade une attitude aussi pénible, de plus cette méthode peut être dangereuse. On a en effet noté à plusieurs reprises la formation d'embolies au moment de la suppression de l'appareil.

CONCLUSIONS

1° Dans les nombreuses variétés de nœvi une place doit être réservée à une forme spéciale de nœvus angio-fibromateux de la face et de l'orbite.

2° Le malade qu'il nous a été possible de suivre a présenté une tumeur très étendue qui était apparue dès la première enfance, mais qui avait pris un grand développement depuis quelques années.

3° Cette évolution clinique aussi bien que les particularités de l'examen histologique pouvaient faire craindre une transformation maligne : un nœvo-cancer.

4° Dans le traitement de cette néoformation la curiethérapie si efficace dans les angiomes et dans certaines formes d'épihélioma superficiels des paupières n'était pas applicable : c'est l'exérèse seule qui pouvait être employée. Elle a été faite par des interventions successives permettant la conservation du globe avec suture temporaire des paupières.

Vu : Le Doyen,
ROGER.

Vu : le Président de Thèse,
DE LAPERSONNE.

Vu et Permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris.
Pour le Recteur, l'Inspecteur de l'Académie,
MAURELLET.

BIBLIOGRAPHIE

Béclère. — *Radiologie et Radiumthérapie.*

Borrel. — *Bulletin de l'Académie de Médecine* 1914.

Brocq. — *Dermatologie.*

Bruno-Bloch. — *Congrès de dermatologie* (Strasbourg 1923).

Cossa. — Thèse de Montpellier 1899.

Cros. — *Thèse de Paris* 1898.

Darier. — Dermatologie 1923.

— *Bulletin de l'Association française pour l'étude du Cancer* 1913-1920.

Darrican. — *Thèse de Paris.*

Djoyas. — *Thèse de Lyon.*

Dorson. — *Thèse de Montpellier.*

Degrais et Wickham. — *Radiumthérapie.*

Lagrange. — *Traité des tumeurs de l'orbite.*

Lapersonne (De). — *Archives d'ophtalmologie* 1904, 1908, 1919.

Mauclaire. — Les greffes chirurgicales.

Monod. — *Thèse de Paris.*

Nelaton et Ombredanne. — *Thérapeutique chirurgicale.*

Regnaud. — *Journal de Radiologie et d'électrologie* t. IV, n° 10.

Van Duysse. — *Encyclopédie française d'ophtalmologie.*

Lindberg. — *Autour de la question du pigment cutané. Annales de dermatologie* 1923.